症例報告

Sparfloxacin が原因と考えられた横紋筋融解症、
急性腎不全の 1 例長濱 寛二 加美川 誠 眞田 俊吾 中 聡 夫*¹
関西電力病院泌尿器科 大阪暁明館病院循環器内科*¹

key words : ニューキノロン抗菌薬, 横紋筋融解症, 急性腎不全, ミオグロビン血症, sparfloxacin

〈要旨〉

78 歳男性の尿路感染症に対しニューキノロン抗菌薬 sparfloxacin と排尿障害に対し tamsulocin を投与した。投与開始 10 日後、疼痛、筋力の低下あり、12 日後には全身の麻痺を生じ、救急車にて来院した。全身の浮腫、発熱、褐色尿を認め、血中の CPK、ミオグロビン、アルドラーゼの著明な上昇を認めた。乏尿、血中クレアチニン、BUN の上昇あり、急性腎不全を併発した。症状、検査値より sparfloxacin による横紋筋融解症と診断し、絶対安静とし、入院 2 日目に血液透析、3 日目に血液濾過透析を施行した。その後は輸液、利尿負荷にて全身状態、腎機能は徐々に改善し、入院 25 日目にはリハビリを開始した。入院 40 日目には筋力も回復し退院となった。現在外来にて経過観察中であるが、軽度腎機能障害を認めるのみである。

横紋筋融解症は骨格筋の融解によって筋肉細胞成分が血液中に流出する疾患であり、筋細胞中のミオグロビンも大量に流出するため、腎臓においてはミオグロビンによる尿細管の負荷が生じ、急性腎不全を併発することがある。筋細胞障害過程の詳細は不明であるが、free radical や筋細胞内のカルシウムイオンの上昇が関与していると考えられている。ニューキノロン抗菌薬による横紋筋融解症の報告は稀で、本邦では 15 例の報告がある。この 15 例に自験例を含めて検討した。sparfloxacin によるものは自験例が 2 例目であった。

A case of rhabdomyolysis with acute renal failure induced by sparfloxacin

Kanji Nagahama, Makoto Kamikawa, Shungo Sanada, Satoo Naka*¹Department of Urology, Kansai Electric Power Company Hospital ; Department of Internal Medicine, Osaka Gyomeikan Hospital*¹

The patient was a 78-year-old man who was given sparfloxacin, one of new quinolone antimicrobial agents for urinary tract infection. He noted mild pain and muscular weakness in both sides of his legs on the tenth day after the start of administration and two days later he was admitted to our hospital with paralysis of the upper and lower extremities. On admission, general edema, redness of general muscle, fever and reddish-brown urine were noted. Blood CPK and myoglobin levels were 82000 IU/l and 39819 ng/ml respectively. In the peripheral blood, levels of other muscular cell components were also elevated. A diagnosis of rhabdomyolysis was made based on these physical findings and laboratory data. Urinary volume decreased and serum creatinine level increased on the day after admission. Hemodialysis (HD) and hemodiafiltration (HDF) were performed for acute renal failure and they prevented renal dysfunction developing. Renal function improved gradually and muscular strength had recovered by the 40th hospital day. Rhabdomyolysis induced by new quinolone antimicrobial agents very rare and only 15 cases have been reported in Japan. In addition to the case reported here, we also discuss the other 15 Japanese cases.

緒 言

横紋筋融解症は1910年にMeyer-Betzにより初めて報告¹⁾されて以来、1980年代より報告が急速に増加し、現在においては急性腎不全の10%前後を占めるとさえいわれている²⁾。しかし、ニューキノロン抗菌薬を原因とする横紋筋融解症の報告は稀である。今回、我々はsparfloxacinが原因と考えられる横紋筋融解症により急性腎不全を生じた1例を経験したので報告する。

I. 症 例

78歳、男性。

主訴：全身の脱力。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：68歳、前立腺肥大症に対し経尿道的前立腺切除術。

現病歴：頻尿、残尿感の訴えあり、当科を受診した。尿流測定検査により、排尿障害、残尿を認め、尿沈査にて膿尿を認めた。発熱、腰背部痛は認めなかった。その他、超音波検査などの結果から、前立腺肥大症による残尿に感染を伴った膀胱炎と診断し、sparfloxacin (100 mg/日)、tamsulosin (0.2 mg/日) を処方し

た。投薬開始10日後に、左右ともに大腿内側の疼痛あり、四肢筋力の低下を自覚し歩行が困難となった。薬の内服は中止したが、徐々に症状増悪し、12日後には全身の脱力あり、起立不可となり、救急車にて来院した。

入院時現症：身長155 cm、体重66.4 kg (平常、約60 kg)。体格中、栄養良、傾眠状態。体温37.8℃、脈拍100/分・整、血圧110/65 mmHg。瞳孔は正円同大、左右差なく、対光反射は正常。結膜に貧血、黄疸はない。顔面に著明な浮腫を認めた。口唇に乾燥所見あり。表在リンパ節は触知しない。胸部では心音、呼吸音正常。腹部は平坦、軟、圧痛なし。肝、脾、腎は触知しない。全身の浮腫、発赤あり。筋力評価は上肢が2/5、下肢が2/5で起立不能であった。深部反射は正常で、病的反射は認めなかった。

入院時検査所見(表1)：尿は赤褐色で、蛋白強陽性、潜血陽性、沈査では赤血球が1視野に10から19、白血球が1から4、円柱を認めず。末梢血では白血球の異常を認めなかったが、CRPは8.8 mg/dlと高値であった。生化学検査ではCPKが82000 IU/l (正常値43~272)と著明な上昇を認め、分画ではMM 100%であった。その他、GOT、GPT、LDHなど筋原性酵素の上昇、クレアチニン(CRE)、BUNの軽度上昇を認めた。心電図、胸部X線像に異常所見は認めなかった。KUBでは腸管ガスの貯留、脊柱の側彎、加齢性変化を

表1 入院時検査所見

(Peripheral blood)		(Blood chemistry)		(Urinalysis)	
WBC	7000 / μ l	TP	7.1 g/dl	pH	7.5
RBC	545 $\times$ 10 ⁴ / μ l	Alb	4.0 g/dl	Pro	(4+)
Hb	16.5 g/dl	GOT	1036 IU/l	Glu	(-)
Ht	47.40 %	GPT	161 IU/l	OB	(3+)
Plt	13.7 $\times$ 10 ⁴ / μ l	LDH	4088 IU/l	RBC	10-19 /HF
		Al-P	106 IU/l	WBC	1-4 /HF
		γ -GTP	80 IU/l	円柱	(-)
(Serological test)		AMY	51 IU/l	myoglobin	25万<ng/ml
CRP	8.8 mg/dl	BUN	27.9 mg/dl		
		CRE	1.5 mg/dl	(Blood gas analysis)	
(Coagulation test)		UA	8.9 mg/dl	pH	7.496
PT	11.3 秒	Na	135 mEq/l	PO ₂	73.5 mmHg
APTT	34 秒	K	4.3 mEq/l	PCO ₂	29.7 mmHg
Fib	334 mg/dl	Cl	101 mEq/l	HCO ₃	22.5 mEq/l
		Ca	9.1 mg/dl	BE	0.4
		GLU	131 mg/dl	SaO ₂	96.00 %
		T. Cho	253 mg/dl	(O ₂ 3 l/分吸入)	
		TG	120 mg/dl		
		CPK	82000 IU/l		
		CPK アイソザイム	MM 100%		
		myoglobin	23919 ng/ml		
		aldolase	202.8 IU/l

図 2 血液中のクレアチニン、CPK、ミオグロビン、アルドラーゼの変化と一日尿量。入院第1日目は夜10時に入院してきたため24時間尿量ではなく、点線で示した。

認めたが、結石などは認めなかった。腎エコーでは水腎症や結石など認めず、異常所見は認めなかった。後日結果がでたが、血液中ミオグロビン値が23919 ng/ml (61以下)、アルドラーゼ値が202.8 IU/l (6.0以下)、尿中ミオグロビン値が25万 ng/ml以上 (10以下)と著明に上昇していた。

経過(図)：絶対安静とし、輸液加療を開始した。時間尿量は68 mlから減少し、入院2日目には時間尿量が0 mlとなった。CREは2.4 mg/dlに上昇し、血圧は90/52 mmHgに低下し、ドーパミン製剤にて100 mmHg以上を保てたが、尿量の増加はなかった。利尿剤にも反応せず、横紋筋融解症による急性腎不全と診断した。CPKの上昇が著明であったので、血液中のミオグロビン値もかなり高いことが予想され、腎障害の程度が強くなる可能性が考えられたので、入院2日目に血液透析(HD)を施行した。2日目の尿量は480 mlであった。3日目にはCREは2.8 mg/dlに上昇したため、FB110Fを用いて血液濾過透析(HDF)を施行した。尿量は徐々に増加し、4日目以後は1日尿量1000 ml以上を確保でき、mannitolによる利尿負荷、ベッド上安静にて加療した。5日目以降は徐々に尿量が増加し、腎機能も改善した。筋細胞より流出したCPK、ミオグロビン、アルドラーゼなどの血液中の値も順調に低下した。筋力は入院25日目にはりハビリを開始するまで回復し、40日目には筋力もほぼ回復し、退院となった。現在外来にてtamsulosinの内服は再開し経過観察中だが、CRE 1.1 mg/dlと軽度の腎機能障害を認めるのみで、その他の異常や横紋筋融解症の後遺症は

認めない。

II. 考 察

横紋筋融解症は骨格筋の融解や壊死によって筋肉細胞成分が血液中に流出する疾患である。筋細胞中のミオグロビンも大量に流出するため、腎臓においてはミオグロビンによる尿細管の負荷が生じ、急性腎不全を併発することがある。原因により、外傷性、非外傷性に大別されるが、災害や事故で多発する挫滅症候群(crush syndrome)に代表される外傷性のものがよく知られている。非外傷性としては感染、炎症性疾患、代謝障害、薬剤、毒物などがある³⁾が、本邦では向精神薬やアルコールによるものの報告が多い。最近ではフィブラート系高脂血症用薬やHMG-CoA還元酵素阻害薬によるものの報告が散見される⁴⁾。

ニューキノロン抗菌薬は1984年にnorfloxacinが発売されて以来、現在まで9種類が抗菌化学療法剤として広く使用されている⁵⁾。ニューキノロン抗菌薬による横紋筋融解症の報告は稀で、本邦では医薬品副作用情報No.128(1994年10月)に8例が報告されて以来^{6,7)}、我々の調べ得たかぎりでは15例の報告がある。この15例に加え、自験例を含めて検討した(表2)^{6~10)}。年齢は16歳から85歳まで様々であり、男11例、女5例と男性の方が多い。いずれも投与開始から1~5日で発症しているが、自験例は10日と発症までの期間が長い。CPKの上昇は様々であるが、おおむね筋融解の程度を反映しているようであり、自験例が82000 IU/lと

表 2 本邦におけるニューキノロン抗菌薬による横紋筋融解症の報告例

No.	年齢, 性	投与目的	使用薬剤, 発現までの投与量	臨床検査値	対処, 転帰	報告者, 報告年
1	82, 男	肺炎の疑い	fleroxacin, 100 mg/日×3 日	ミオグロビン 2156.22 ng/ml	中止, 死亡	
2	69, 男	尿路感染予防	fleroxacin, 200 mg/日×2 日	CPK 23573 IU/l	中止, 回復	
3	55, 男	上気道炎	tosufloxacin, 300 mg/日×4 日	CPK 1505 IU/l	中止, 不明	
4	78, 男	急性気管支炎	tosufloxacin, 300 mg/日×1 日	CPK 4184 IU/l	中止, 回復	
5	42, 男	感冒	enoxacin, 600 mg/日×3 日	CPK 239 IU/l	中止, 血液透析により回復	医薬品副作用情報 No. 128, 1994
6	66, 女	人工血管移植後発熱	sparfloxacin, 200 mg/日×2 日	CPK 5100 IU/l	中止, 回復	
7	48, 男	真珠腫性中耳炎	tosufloxacin, 450 mg/日×3 日		中止, 回復	
8	16, 女	麻疹	norfloxacin, 300 mg/日×5 日	CPK 2674 IU/l, ミオグロビン 1200 ng/ml	中止, ダントロレン投与にて回復	
9	74, 男	尿路感染予防	lomefloxacin, 200 mg/日×1 日	不詳	不詳	
10	78, 女	眼科手術後感染予防	lomefloxacin, 300 mg/日×4 日	不詳	不詳	
11	60, 女	腎盂腎炎	lomefloxacin, 400 mg/日×4 日	不詳	不詳	西川ら, 1996
12	42, 男	慢性中耳炎	norfloxacin, 600 mg/日×1 日	不詳	不詳	
13	75, 女	急性気管支炎	norfloxacin, 600 mg/日×3 日	CPK 15330 IU/l	中止, 回復	
14	35, 男	感冒	不詳×4 日	CPK 701 IU/l, ミオグロビン 279 ng/ml	中止, 血液透析により回復	木村ら, 1997
15	85, 男	膀胱炎	ciprofloxacin, 400 mg/日×1 日	CPK 32920 IU/l, ミオグロビン 500 ng/ml	中止, 回復	藤井ら, 1998
16	78, 男	膀胱炎	sparfloxacin, 100 mg/日×10 日	CPK 82000 IU/l, ミオグロビン 23919 ng/ml	中止, 血液透析により回復	自験例, 2000

最も高く、報告内容から推測して筋力低下の程度も自験例が最も重度であると考えられた。転帰の明らかな 11 例のうち、10 例は投薬の中止、血液透析の施行などで回復しており、死亡は 1 例のみである。自験例と同じ sparfloxacin が原因と考えられる例は 1 例であった。

ニューキノロン抗菌薬はピリドンカルボン酸を基本骨格とし、その作用機序は DNA gyrase の阻害である。1%以下という低い割合であるが、副作用として筋骨格系の異常を生じうると報告されている¹¹⁾。この副作用のなかには筋肉痛、関節痛、アキレス腱炎、横紋筋融解症などがあり、特にフランスにおいて報告が多い¹²⁻¹⁴⁾。筋骨格系への障害のメカニズムはおもにラットにおいて研究されている。関節滑膜、筋肉、腱組織において、分裂過程にある線維芽細胞やマクロファージからなる単核細胞の増殖浸潤を伴う浮腫変性が認められている。この増殖浸潤している細胞の中には好中球は含まれておらず、この変化は血管の透過性亢進を表している¹⁵⁾。一方、ニューキノロン抗菌薬投与により、ヒスタミン依存性の低血圧がイヌにおいて認められており¹⁶⁾、またマウスの尾においても血管透過性の亢進が認められている¹⁷⁾。これらの結果から、筋骨格組織の局所において、ニューキノロン抗菌薬に反応した細胞がヒスタミンなどの化学伝達物質を放出することにより血管の透過性が亢進し、筋線維が浮腫、変性す

ると考えられており、実験動物に認められるこの変化がヒトでの横紋筋融解症と関連していると推測されている¹⁵⁾。しかしこの変化がなぜ筋組織に局限して生じるのかについては、物理的なストレスなどの関与が示唆されているが、いまだ解明されていない。

筋組織の浮腫から融解に至るまでの過程としては、筋細胞内のカルシウムイオンの増加、oxygen derived-free radical (活性酸素) の増加が深く関与していると考えられている¹⁵⁾。細胞内カルシウムの上昇によってミトコンドリア内での呼吸、ATP 産生が抑制され、細胞質内では neutral protease などが活性化され myofibril や Z band が破壊される。また protease は xantine oxidase を誘導し、活性酸素を生じる。この活性酸素は細胞膜のリン脂質二重構造内の遊離脂肪酸の不飽和結合を破壊し、細胞膜障害を起こす²⁾。横紋筋融解症は様々な原因で生じるが、細胞レベルでは共通してこのような変化が認められる。

ミオグロビンによる腎障害の機序に関してはその分解産物であるヘマチンが重要な役割を果たす。酸性尿ではミオグロビンはヘマチンとグロビンに変化する。ヘマチンは尿細管輸送能を抑制し、尿細管障害を惹起する。また、このヘマチンは尿酸とともに結晶をつくり尿細管を閉塞する。その結果、尿細管内圧が上昇し、糸球体での有効濾過圧が減少し、GFR が低下する。またミオグロビンは EDRF (endothelial derived relax-

ing factor)産生を抑制し血管収縮を増強するため、腎皮質の血流低下を生じさせる。ミオグロビンによる腎毒性はこのように複数の過程で生じると考えられている²⁾。

治療は早期診断と原因の確認が重要である。薬剤性が疑われるなら、直ちに可能性のある原因薬物の中止が必要である。数時間から1日以内に損傷された筋細胞膜を介して細胞内に細胞外液が浸透してくるので著しい脱水を生じることになる。この脱水の評価と重症度の判定が重要であり、可及的速やかに輸液により脱水を補正する。循環動態が安定し尿流が確認できれば、強制利尿とpH 6.5以上の尿のアルカリ化を図る。furosemideなどのループ利尿剤は尿を酸性化するのので用いない方が望ましい²⁾。また速やかな代謝性アシドーシスの改善が必要である。治療に反応せず、尿量が減るようであれば、人工的血液浄化法が必要となる。

急性腎不全発症時の血液浄化法としてはCAVH (continuous arterio venous hemofiltration), HD, HDF, HF (hemofiltration)などが考えられるが、ハイパフォーマンズのダイアライザーを用いたHDFが行われることが多い¹⁸⁾。我々の症例ではCPKが82000 IU/lと著明に高値であり、筋融解の程度が強く、血液中のミオグロビン値も高いことが予想され、腎不全が急速に進む可能性を考え、入院2日目に血液透析を施行した。ミオグロビンの分子量が17800で、分子量11800の β_2 -ミクログロブリンに近いことから、CRE (分子量113)などの低分子物質の除去だけでなく、中分子物質の除去にも優れるHDFが有利と考え、入院3日目にはHDFを施行した。血液浄化療法施行後の血液中ミオグロビン値は23919から3300 ng/mlまで低下していた。その後はクレアチニン、BUNも低下し、腎機能が徐々に回復した。血液浄化療法の迅速な導入により腎不全の進行が回避できたと考えられた。

結 語

ニューキノロン抗菌薬sparfloxacinが原因と考えられる横紋筋融解症の1例を経験した。急性腎不全を併発したが、血液浄化療法を施行し、腎機能、筋力ともに回復した。

文献

- 1) Meyer-Betz F : Beobachtungen an einem eigenartigen mit muskellähungen verbunden fall von hamoglobinurie. Deutsch Arch Klin Med 101 : 85-

- 127, 1910
- 2) 花井順一：横紋筋融解症。診断と治療 81 : 495-503, 1993
- 3) Vanholder R, Sever MS, Ereke E, Lameire N : Rhabdomyolysis. J Am Soc Nephrol 11 : 1553-1561, 2000
- 4) 澤田康文, 山田安彦, 伊賀立二 : HMG-CoA 還元酵素阻害薬によるQOLの悪化。月刊薬事 36 : 627-641, 1994
- 5) 島田甚五郎：ニューキノロン薬の副作用。化学療法の領域 11 : 149-161, 1995
- 6) 厚生省薬務局薬品副作用情報 No. 128 : 1-4, 1994
- 7) 植松和子：ニューキノロン系抗菌薬による横紋筋融解症。日病薬誌 33 : 271-275, 1997
- 8) 西川立人, 中村 淳, 宗像一雄：Norfloxacin 投与により発症したと思われる横紋筋融解症の1例。内科 78 : 1996-1999, 1996
- 9) 木村仁也, 叶澤 聡, 矢部幸洋, 高田博信, 高田 洋, 松本和則, 上井一男, 林 輝美：ニューキノロン薬が原因と考えられる拡張型心筋症様の心筋障害を併発した横紋筋融解症の1例。獨協医誌 12 : 418, 1997
- 10) 藤井靖成, 東 克彦, 榎本祥太郎, 岡田守弘, 山根広志, 辻内和司, 曾根正典, 伊藤秀一, 西岡新吾 : Ciprofloxacin hydrochloride が誘因で発症したと思われる横紋筋融解症に急性腎不全を合併した一例。和歌山医学 49 : 361-366, 1998
- 11) Stahlmann R, Lode H : Toxicity, adverse effect and drug interaction. In "The Quinolones" ed Andriole VT, p 201-233, Academic Press, London, 1988
- 12) Bailey RR, Kirk JA, Peddic BA : Norfloxacin-induced rheumatic disease. N Z Med J 96 : 590, 1983
- 13) Royer RJ, Pierfitte C, Netter P : Features of tendon disorder with fluoroquinolones. Therapie 49 : 75-76, 1994
- 14) Zabraniecki L, Negrier I, Vergne P, Arnaud M, Bonnet C, Bertin P, Treves R : Fluoroquinolone induced tendinopathy. J Rheumatol 23 : 516-520, 1996
- 15) Kashida Y, Kato M : Toxic effects of quinolone antibacterial agents on the musculoskeletal system in juvenile rats. Toxicol Pathol 25 : 635-643, 1997
- 16) Takasuma K, Kasai Y, Usui C, Takahashi M, Hirohashi M, Tamura K, Takayama S : General pharmacology of the new quinolone antibacterial agent levofloxacin. Arzneimittelforschung 42 : 408-418, 1992
- 17) Yoshida M, Takayama S, Kato M : Effect of levofloxacin and ciprofloxacin injection on permeability of the tail vein in mice and skin microvasculature in rats. Int J Tissue React 16 : 105-112, 1994
- 18) 福島昭典：横紋筋変性, 横紋筋融解症。日本臨牀 17 (別冊) : 523-526, 1997